

下垂体性小人症に対するヒト成長ホルモン投与の下垂体前葉機能及び甲状腺ホルモン代謝に及ぼす影響

—成長ホルモンと甲状腺ホルモンの相互作用について—

金沢大学小児科学教室（前主任中島博徳教授）

（現主任谷口 昂助教授）

佐 野 三 枝 子

（昭和53年4月26日受付）

成長現象が種々の因子で規制されていることは衆知のことであるが、ホルモンもその大きな要因の一つと考えられる。殊に思春期前の成長過程には、成長ホルモン（GH）と甲状腺ホルモンが、蛋白同化作用、骨成熟の促進、カロリー産生作用等により各々重要な作用を有していることは、GH欠損による下垂体性小人症の存在、クレチン症における成長発育障害の病像から明らかである。この両ホルモンの成長に及ぼす作用機序については、動物実験では、甲状腺摘除動物や下垂体摘除動物を使用して数多くの報告がみられ、両ホルモン間に密接な相互作用のあることが示されている。しかし実際小児における成長過程でこの両ホルモンのいかなる相互作用をもつのか、又その相互作用のメカニズムはいかなるものかについては未だ明らかにはなっていない。今回その相互作用を知るために、下垂体性小人症にヒト成長ホルモン（HGH）を投与し、HGHとサイロキシシン（ T_4 ）の成長促進効果、およびHGHの甲状腺ホルモン代謝に及ぼす影響について検索し、あわせてその他の下垂体前葉ホルモンの動向についても検索した。

対 象

対象は厚生省特定疾患下垂体機能障害調査研究班が定めている下垂体性小人症の診断基準（表1）に基づいて、当小児科で診断された15例（男子12例、女子3例）である。主な臨床像は表2に、治療前の内分泌学的検査値を表3に示した。15例中器質性下垂体性小人症はトルコ鞍上の動脈瘤による1例（症例9）のみで、その他は特発性下垂体性小人症である。年齢は2才から19才までで分娩歴に骨盤位分娩が9例

（60％）にみられた。これら15例を治療前の下垂体—甲状腺機能状態により3群にわけた。即ちⅠ群は治療前の血中 T_4 -I値正常で、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）に対する甲状腺刺激ホルモン（TSH）の反応が正常な群（6例、症例1～6）、Ⅱ群は治療前の T_4 -I値は正常であるがTSHの分泌が過大ないし過大遅延反応或いは低反応に近い反応を示す群（5例、症例7～11）、Ⅲ群は既に治療前から T_4 -Iが低値でTSHが過大遅延反応を示し、いわゆる視床下部性甲状腺機能低下状態にある群（4例、症例12～15）である。Ⅰ群はGH以外の前葉ホルモンの合併欠損を有しない例がほとんどであり、一方Ⅲ群は全例副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、黄体刺激ホルモン（LH）の両方或いはいずれか一方の欠損を合併しており、Ⅱ群は

表1 診断基準

Ⅰ. 主要症状

1. 平均身長の一3.0σ以下
（10才未満では一2.5σ以下）
2. 10才以下で年間成長が3.0cm以下
3. 骨年齢が暦年齢の75%以下

Ⅱ. 検査所見

2つ以上の成長ホルモン刺激試験でいずれもその反応値が5.0 ng/ml 以下

Ⅲ. 除外規定

成長率や成長ホルモンの反応に影響を及ぼす他の疾患や薬物投与がないこと

確：Ⅰの1つ以上及びⅡ、Ⅲを満たすもの

疑：Ⅰの1つ以上及びⅢの事項を満たすもの

Effect of Growth Hormone Administration on the Pituitary Hormone Reserve and Peripheral Thyroxine Metabolism in Pituitary Dwarfs. Mieko Sano, Department of Radietrics, School of Medicine, Kanazawa University.

この中間にあたり1～2の合併欠損を有する例が散見された。

方 法

1) HGH 投与法

スウェーデン、カピ社から輸入された HGH (商品名クレスコルモン) 0.20～0.76u/kg/w を2回に分けて筋注した。いずれも最初は HGH のみ投与したが、中4例にはその後 l -T₄ を、更にその中の2例には蛋白同化ホルモンを併用した。(表2参照)

2) 身体計測

身長、体重は通常の身長計、体重計で測定し、標準身長、体重は昭和45年度学校保健統計調査値、及び45年度乳幼児身体発育値を使用した。各症例とも1～3ヶ月毎に身長計測を行い伸びの検討にあてた。骨年齢は Greulich & Pyle のアトラス¹⁾と比較検討した。

3) HGH 治療中の下垂体前葉機能及び甲状腺ホルモンの検索

上記3群の HGH 治療経過中に2～4週間隔で採血

し、血中 T₄-I, トリヨードサイロニン (T₃) 濃度を経時的に測定した。治療開始3ヶ月以降は採血間隔を1～3ヶ月に延長した。また HGH 投与による下垂体 TSH, ACTH, LH, プロラクチン (PRL) の変動をみるために、1～3ヶ月間隔でインスリン, TRH, 黄体刺激ホルモン放出ホルモン (LH-RH) 同時負荷試験(3者負荷試験)を行ない、0, 30, 60, 90分に採血し、血中 TSH, コルチゾール, LH, PRL 濃度を測定した。負荷量はインスリン 0.05～0.1u/kg, TRH 10μg/kg, LH-RH 3μg/kg である。HGH 投与前インスリン刺激に対する血中コルチゾール低反応例は、更にメトピロン試験により ACTH 分泌能をチェックした。測定法は T₄-I はカラム T₄ 法 (Oxford), TSH, コルチゾール, LH は第1ラジオアイソトープ社ラジオイムノアッセイ (RIA) キット, T₃ はダイナボット社リアキット, PRL はミドリ十字社 RIA キットによった。反応の判定基準は正常小児における同負荷試験の成績に基づき、その平均値±2SD を正常反応とした。(表4)

4) HGH 投与中の GH 抗体の検索

表2 臨床像及び治療

症 例	年令 (才)	性 別	分 娩	身長(SD)	骨年令/暦年令 (%)	治療前身長 伸び (cm/y)	治療 (HGH 量/kg/w)
1	9	male	pelvic	- 3.5	78	4.6	0.42
2	8	male	head	- 6.0	56	5.8	0.33
3	2	male	pelvic	- 3.6	38	5.4	0.76
4	12	male	pelvic	- 4.4	57	3.5	0.43
5	9	male	head (asphyxia)	- 5.4	60	3.0	0.50
6	8	female	head	- 3.8	67	4.4	0.44
M±SD				- 4.5±1.0	59±13	4.5±1.1	
7	3	male	pelvic	- 3.6	14	3.0	0.33 → 0.60 +l-T ₄
8	9	male	head	- 8.2	61	1.0	0.66
9	10	male	head	- 5.1	70	3.1	0.20 → 0.40 +l-T ₄
10	10	female	pelvic	- 4.5	74	1.5	0.35
11	12	female	head	- 5.4	63	2.6	0.29
M±SD				- 5.4±1.7	56±24	2.2±0.9	
12	19	male	pelvic	- 5.5	57	1.8	0.40 {+l-T ₄ + Anabolic Steroid
13	17	male	pelvic	- 4.8	74	0	0.34 {+l-T ₄ + Anabolic Steroid
14	9	male	pelvic	- 3.7	56	3.0	0.41 (l-T ₄)
15	12	male	pelvic	- 2.9	64	4.0	0.24
M±SD				- 4.2±1.2	63±8	2.2±1.7	

表 3 内分泌学的検査成績

	T ₄ I μ g/dl	T ₃ ng/dl	TSH uU/ml		LH mIU/ml		Cortisol μ g/dl		メトピロン テスト	PRL ng/ml	
			base	peak	base	peak	base	peak		base	peak
1	3.4	122	2.0	13.5	2.0	2.8	4.0	4.5	(-)	6.0	14.5
2	5.2	100	5.0	13.5	14.0	18.5	7.8	16.4	/	12.0	7.8
3	4.1	83	5.0	26.0	1.9	22.5	10.0	23.0	(-)	4.9	24.0
4	3.7	112	7.8	13.0	12.8	23.6	48.0	29.0	(-)	7.0	13.5
5	5.5	140	9.4	24.5	3.2	14.5	21.0	36.0	/	12.0	28.0
6	4.9	155	6.2	24.0	4.4	6.7	13.5	27.0	/	24.0	200<
M \pm SD	4.5 \pm 0.9	11.9 \pm 26	5.9 \pm 2.6	18.4 \pm 5.9	6.4 \pm 5.5	14.8 \pm 8.5	17.4 \pm 16.0	24.3 \pm 8.1		11.0 \pm 7.1	48.0 \pm 74.8
7	3.8	103	2.0	10.3	2.0	2.0	6.0	13.3	(-)	(-)	(-)
8	6.2	185	7.6	52.0	12.3	43.0	12.5	21.5	(+)	17.0	200<
9	6.1	101	5.3	9.6	6.8	11.2	17.8	34.0	/	3.5	8.0
10	4.6	120	8.8	48.0	3.6	8.6	6.4	17.5	/	6.4	34.0
11	4.4	140	5.8	50.0	9.6	62.0	13.2	19.0	(-)	2.5	200<
M \pm SD	5.0 \pm 1.1	130 \pm 35	5.9 \pm 2.6	34.0 \pm 22.0	6.9 \pm 4.2	25.4 \pm 25.9	11.2 \pm 5.0	21.1 \pm 7.8		13.0 \pm 9.9	110.5 \pm 103.9
12	2.1	97	14.5	90.0	8.4	10.0	8.3	10.0	(-)	2.4	8.0
13	2.6	103	2.4	84.0	7.8	16.0	3.8	4.0	(-)	4.5	9.4
14	2.8	103	3.0	42.0	3.6	15.6	15.2	27.5	(-)	8.0	38.0
15	1.9	173	4.2	82.0	7.8	13.5	6.5	7.5	/	15.0	44.0
M \pm SD	2.4 \pm 0.4	119 \pm 36	6.0 \pm 5.7	74.5 \pm 22.0	6.9 \pm 2.2	13.8 \pm 2.7	8.5 \pm 4.9	12.3 \pm 10.5		7.5 \pm 5.5	24.9 \pm 18.8

岡田らの方法により²⁾ HGH 2 抗体法 RIA 系を用いて血中抗 HGH 抗体価を測定した。

結 果

I) HGH 単独投与の効果と甲状腺ホルモン又は蛋白同化ホルモン併用効果

HGH 投与前 3～6 ヶ月間の月平均身長伸びは 0～0.48cm で、全体平均±SD は $0.26 \pm 0.13\text{cm}$ であった。これを各群にわけてみた場合、I 群では $0.37 \pm 0.09\text{cm/M}$ 、II 群では $0.19 \pm 0.08\text{cm/M}$ 、III 群では $0.18 \pm 0.14\text{cm/M}$ 、と I と II ($P < 0.01$)、I と III ($P < 0.05$) に治療前既に有意差がみられた。HGH の投与では図 1 (a) にみられるように、治療開始 3～6 ヶ月間の月平均身長伸びは全体で $0.55 \pm 0.25\text{cm}$ で治療前に比べ全体としても有意差がみられた。($P < 0.01$)。しかし各群別にその伸びを見ると I 群 $0.67 \pm 0.16\text{cm/M}$ 、II 群 $0.61 \pm 0.27\text{cm/M}$ 、III 群 $0.36 \pm 0.28\text{cm/M}$ と III 群でその伸びが不良で、I と III、II と III 群間にやはり有意差 ($P < 0.05$) がみられた。各群における治療前後の伸びでも、I、II 群ではそれぞれ $P < 0.05$, $P < 0.01$ と有意差がみられたが、III 群では有意差が得られなかった。図 1 (b) は HGH 投与のみ

で身長増加が悪かった III 群の 3 例と II 群の 1 例に、 $L-T_4$ 及び蛋白同化ホルモンを併用した際の身長増加率である。中 2 例は (症例 7, 14) は $L-T_4$ のみで身長増加が得られたが、その他の 2 例 (症例 12, 13) は $L-T_4$ の他に蛋白同化ホルモンを加えて、はじめて伸びの改善がみられた。この 2 例は暦年令 19 才、17 才で骨年令 11 才、13 才で LH 低反応であった。又 III 群の 2 例に短期間 Hydrocortisone を併用したが、併用前 0.35cm/M , 0.52cm/M の伸びが併用後 0.31cm/M , 0.13cm/M と伸びがかえって抑制された。更に III 群の 3 例に HGH 投与前に $L-T_4$ のみの投与を行なったが、1 例は治療前とほとんど同じ伸びしか得られず、2 例は治療前よりわずかに伸びの改善がみられたが、HGH 単独投与の場合とほぼ同じ程度の伸びで、併用で得られた伸びよりはるかに少なかった。図 1 (c) は HGH 単独で効果のあった 9 例について、6 ヶ月毎の身長伸びの推移をみたものである。治療前の 6 ヶ月間では $3.8 \pm 0.9\text{cm}$ 、6～12 ヶ月間では $2.7 \pm 0.9\text{cm}$ 、12～18 ヶ月間では $2.8 \pm 0.4\text{cm}$ 、18～24 ヶ月間では $2.6 \pm 0.7\text{cm}$ と伸びが漸減する傾向にあった。この 9 例は I 群 5 例、II 群 2 例、III 群 1 例を含んでおり、I と II、III 群にわけてその経過をみる

表 4 正常反応値及び異常反応基準

		基礎値 M±SD		頂 値 M±SD		最大反応時間 (分)
正 常 反 応 値	GH ng/ml	2.8 ± 2.2		16.7 ± 5.6		60
	TSH uU/ml	4.6 ± 2.3		19.3 ± 7.3		30
	LH 1～9 才	4.3 ± 2.8		18.8 ± 7.4		30
	mIU/ml 10～18 才	7.1 ± 7.4		$(\text{♂ } 59.2 \pm 17.3)$ $(\text{♀ } 123.8 \pm 92.1)$		(30 30)
	Cortisol $\mu\text{g/dl}$	11.5 ± 3.7		27.5 ± 8.3 $(\Delta 16.0 \pm 7.5)$		60
	PRL $\mu\text{g/ml}$	4.3 ± 2.1		20.7 ± 9.6 $(\Delta 16.3 \pm 9.5)$		30
異 常 反 応 基 準		基 礎 値		反 応		
		低 値 M-2 SD	高 値 M+2 SD	低反応 M-2 SD	過大反応 M+2 SD	遅延反応
	GH ng/ml		$8 <$	$5 >$	$30 <$	$90 <$
	TSH uU/ml		$10 <$	$5 >$	$35 <$	$60 <$
	LH 1～9 才		$7 <$	$5 >$	$35 <$	$60 <$
	mIU/ml 10～18 才		$14 <$	$(\text{♂ } 20 >)$ $(\text{♀ } 30 >)$	$(100 <)$ $(310 <)$	$(60 <)$ $(60 <)$
	Cortisol $\mu\text{g/dl}$	$4 >$	$17 <$	$10 >$	$45 <$	$90 <$
	PRL ng/ml			$7 >$	$26 <$	$60 <$

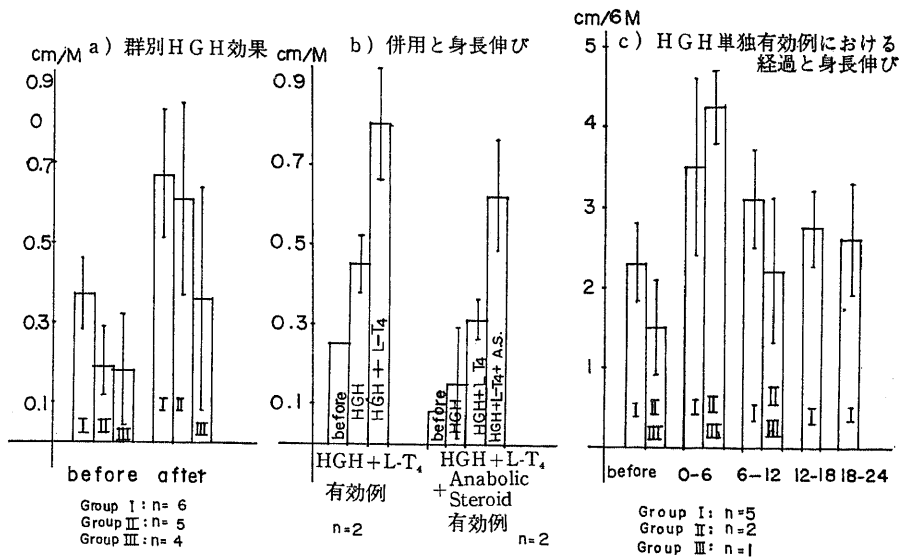


図1 GROWTH RATE

と、Ⅱ、Ⅲ群では0～6ヶ月間ではⅠ群よりも伸びが良好であるが、6～12ヶ月では急に伸びが低下している。12ヶ月以後はⅡ、Ⅲ群では未だ経過が足りないの不明である。HGH投与量と身長伸びの関係では図2に示すように、HGH単独使用時でも、 $L-T_4$ 、蛋白同化ホルモンを併用して伸びの改善が得られた時点でも、それぞれ相関係数0.3392、0.2559と有意の相関は得られなかった。又15例中13例について血中GH抗体の測定を行なったが、症例6、8にそれぞれ $\times 10$ 、 $\times 100$ 倍の抗体価が得られたが、症例6は身長増加良好、症例8は治療開始初期最も伸びが悪かったが、開始9ヶ月後、 $L-T_4$ 、蛋白同化ホルモンを併用して現在伸び良好である。

小 括

1) HGHの治療効果は T_4 -I、TSHが正常であるⅠ群では全例良好な成長促進効果が得られたが、 T_4 -Iが低値を示すⅢ群の大部分とⅡ群の1部ではHGH単独又は $L-T_4$ 単独の投与では成長促進得られず、HGHと $L-T_4$ の両方が必要であった。又Ⅱ群の1部ではHGH投与初期に身長増加良好でも、6ヶ月以後では急に伸びが低下するのがみられた。

2) 骨年齢が思春期に達している症例で、LH欠損を伴う場合には、蛋白同化ホルモンの併用もあり、思春期のGrowth spurtには蛋白同化ホルモン又は男性ホルモンが必要であることがうかがえた。

3) HGH投与量と身長伸びには相関関係がみられなかった。

4) HGHの効果は年を経る毎にその治療効果が減ずる傾向がみられた。

5) HGHに対する抗体は13例中2例にみられたが、治療効果に影響する程ではなかった。

Ⅱ) HGHの下垂体前葉ホルモンへの影響

1) TSH

前述の如く、HGHの効果発現にTSH系の分泌能は密接な関係が認められた。Ⅰ～Ⅲ群の治療経過によるTSHの反応を表5、個人別経過を図3にあげた。Ⅰ群では治療開始1～3ヶ月にTSHの基礎値、反応性ともに増加傾向がみられたが統計的には有意ではなかった。Ⅱ、Ⅲ群中のTSH過大遅延反応はGH治療前

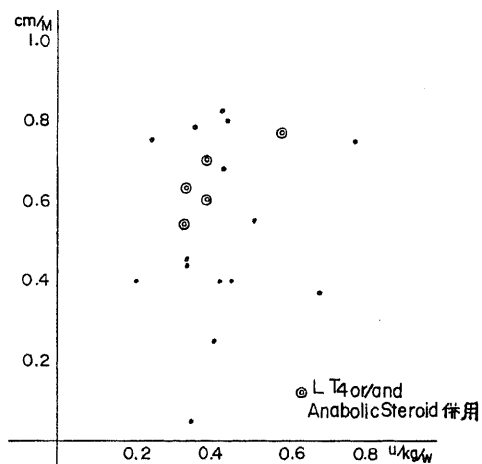


図2 HGH 投与量と身長伸び

後で本質的に変化はなく、 $L-T_4$ の補充により完全に抑制された。治療前から血中 T_4 -I 低値を示すⅢ群のTSH基礎値は正常上限を僅かに越える例が1例みられた。Ⅱ群の中にTSH正常下限の低反応を示した例が2例あったが欠損例はなかった。これらの症例でも治療経過中にTSH分泌能に大きな変化はみられず、長期的にみた場合、下垂体TSH分泌能は増加傾向はあっても抑制されることはないものと考えられた。

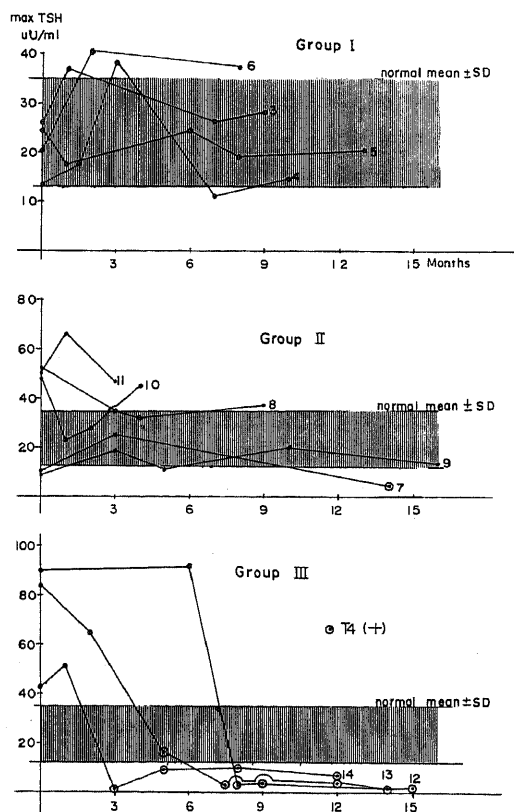


図3 max TSH: 経過中の変化

2) LH

LHの治療経過による反応を表6、個人別の経過を図4に示した。図4でみると治療前低反応だった4例の中3例は治療後も低反応である。これらを全体平均値としてLHの動向をみた場合もHGH投与前後でその値に差は認められず、LH分泌能はHGHにより影響を受けないものと思われた。治療前のLH反応の判定に際し、各症例の暦年令で正常反応と比較すると、暦年令10才以上の8例中5例が低反応となり、10才以下では2例が低反応となる。これを骨年令相当と比較すると、骨年令10才以上は2例(症例12, 13)のみで2例とも低反応であった。骨年令10才以下の13例では暦年令の場合と同じ症例1, 7の2例が低反応であった。思春期前のLH欠損の診断は慎重でなければならないが、著者は骨年令相当で比較検討しLH欠損とした。

3) コルチゾール

図5, 表7に各個人のコルチゾール反応の経過と全体平均としての推移を示した。治療前から低反応だった5症例の中、治療開始間もない2例を除いて3例中3例とも、HGH投与後も△コルチゾールは低反応のままである。しかし症例14だけは治療前正常反応が治療後低反応となっている。又全体平均値でその推移をみると、正常反応群、低反応群いずれも治療前に比べ有意な変化はみられず、コルチゾール測定によるACTH分泌能はLH同様、HGHにより影響はうけないものと思われた。コルチゾールが低反応だった5例を含め、9例に治療前メトピロントテストを行なったが、中4例は途中でショック状態になり中止、4例は無反応、1例のみ反応がみられ、両検査の成績はほぼ一致していた。

4) プロラクチン

治療前のPRLの値については表3にみられるように過大反応を示す例が6例、低反応を示す例が4例あり、両者を含めた異常反応例は10例(71%)と、前

表5 TSH base, max TSH: 経過における平均値

	TSH base			max TSH		
	治療前	治療後 1~3カ月	4~9カ月	治療前	治療前 1~3カ月	4~9カ月
I 群	5.9±2.6	9.0±4.3*	7.6±4.4*	18.4±5.9	28.7±13.9*	23.2±8.7*
II 群	3.7±2.3	4.0±1.7*	5.0±1.6*	10.0±0.5	22.0±4.2*	12.2±2.0*
	7.4±1.5	8.6±2.5*	12.4±5.9*	50.0±2.0	40.6±19.3*	38.8±6.5*
III 群	6.0±5.7	6.0±0.3*	3.0±2.0Δ	74.5±22.0	58.8±27.8*	6.9±5.2Δ

*: 治療前に比べ有意差なし

Δ: T_4 replacement

葉ホルモンの中で異常反応を示す頻度が最も高かった。TSHとの関係は図6の如く、TSHが過大反応を示した症例はPRLも過大反応が低反応かのいずれかであった。TSHが低反応に近かった例はPRLも低反応である。1例のみTSHが正常でPRLが過大反応を示したが、残る症例はTSH, PRLとも正常反応であった。HGH投与の影響をみるために前後の反応を図7

にあらわした。14例中反応性に変化のないのは8例で、治療前過大反応を示した6例中明らかに高値だった3例は治療後もそのままであり、△PRLが30μg/ml前後で過大反応を示した2例は正常反応に戻っている。又治療後に反応性が増大した例が3例あった。これら反応性に多少変化のみられた症例ではその反応はTSHの反応と平行していた。従って2, 3の例で反応

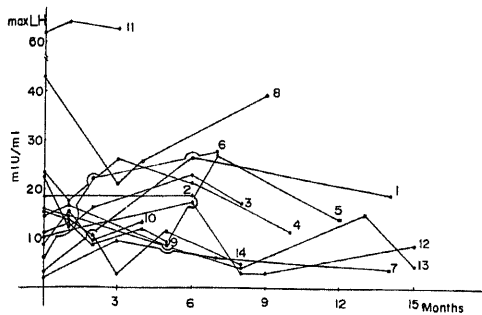


図4 max LH: 経過中の変化

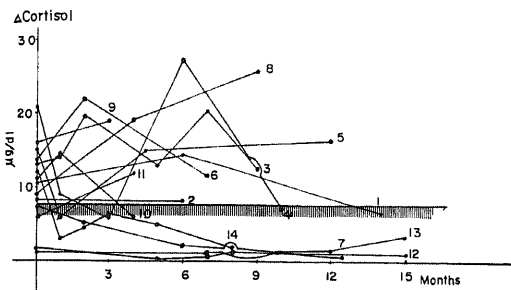


図5 ΔCortisol: 経過中の変化

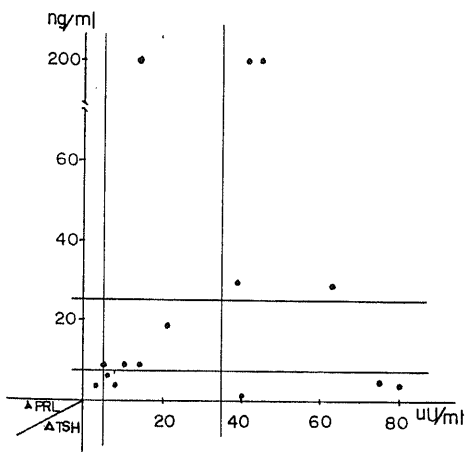


図6 △TSH と △PRL

表6 △LH: 経過における平均値

	治 療 前	治 療 後 1～3カ月	4～9カ月
正常反応群	21.7±16.6	23.0±21.0*	22.9±13.0*
低反応群	7.7±6.6	12.5±3.5*	7.9±6.7*

* 治療前に比べ有意差なし

表7 ΔCortisol: 経過における平均値

	治 療 前	治 療 後 1～3カ月	4～9カ月
正常反応群	13.0±3.7	12.9±6.7*	16.0±7.4*
低反応群	3.4±2.7	(-)	1.1±0.6*

* 治療前に比べ有意差なし

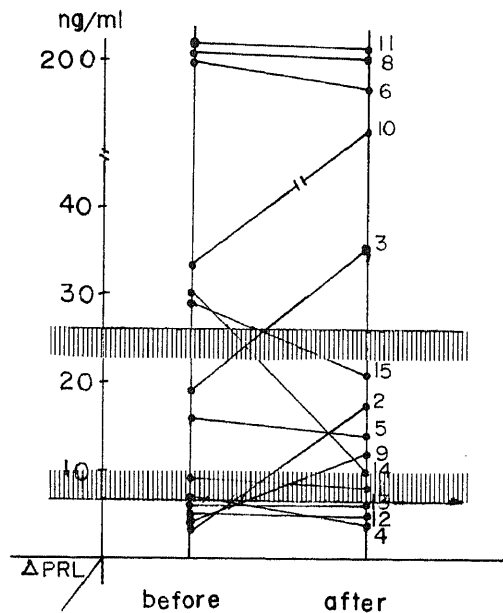


図7 HGH 投与前後の △PRL

の増減はみられるものの、その巾は大きくはなく、過大反応群、正常反応群、低反応群の各々の平均値としては、治療前後で有意差はみられなかった。

小 括

1) 治療前の下垂体前葉ホルモンの障害頻度は PRL (71%), TSH (60%), ACTH (40%), LH (27%) の順であった。

2) TSH の反応は正常反応群、過大或いは過大遅延反応群とも HGH 投与 1~3 ヶ月では反応性に変化はなく、抑制されることはなかった。しかし過大遅延反応例では l -T₄ 補充後完全に反応は抑制された。

3) LH, コルチゾール測定による ACTH 分泌能, PRL に関しては, HGH 投与前後でその反応性に変化はみられなかった。

Ⅲ. HGH の視床下部-下垂体-甲状腺系に及ぼす影響

HGH 投与前の T₄-I 値の全体平均は $4.1 \pm 1.4 \mu\text{g/dl}$ であるが中 4 例に T₄-I $3.0 \mu\text{g/dl}$ 以下の低値を認めた。T₃ では全体平均 $122 \pm 30 \text{ ng/dl}$ であり、I, II, III 群の各群に各々 2 例ずつ 100 ng/dl 前後の正常下限値を示す症例がみられた。図 8, 9 は各群の HGH 投与経過中の T₄-I, T₃ の動きである。(治療開

始 3 ヶ月以内の測定値が得られなかった症例 1, 2, 15 は対象から除く) 治療前の値を 100 として % であらわしてある。T₄-I の動きでは、図 9 にみられるように全例で HGH 投与 1~3 ヶ月で血中 T₄-I の低下がみられる。これを群別にみると、I 群では HGH 投与後 1 ヶ月前後では全例 T₄-I が低下(中 2 例は正常値以下にまで低下)するが、3 ヶ月を過ぎるとほぼ前値にまで回復してきている。第 II 群では I 群と同様、HGH 投与 1 ヶ月では全例低下(中 3 例は正常値以下)するがその回復は I 群程でなく、その後も前値以下の値をとって経過している。II 群の中、症例 7 は T₄-I が正常値以下にまで低下し、その回復も悪く、身長伸びも悪く、 l -T₄ を補充した。症例 9 は治療開始 2~3 ヶ月では正常値内の T₄ 低下であったが、使用量 $0.2 \mu\text{g/kg/w}$ と少なく、身長伸びも悪く途中で HGH を増量した。HGH 増量後 T₄-I 値 $2.3 \mu\text{g/dl}$ と低下したが、身長伸びは良好となった。第 III 群ではやはり HGH 投与後 1~2 ヶ月には T₄-I の低下がみられるが、低下の度合も著しく、回復傾向もみられず、 l -T₄ を補充してはじめて T₄-I の上昇がみられた。III 群の中症例 12, 13 では HGH 投与後 12 ヶ月以後に蛋白同化ホルモンの投与により、

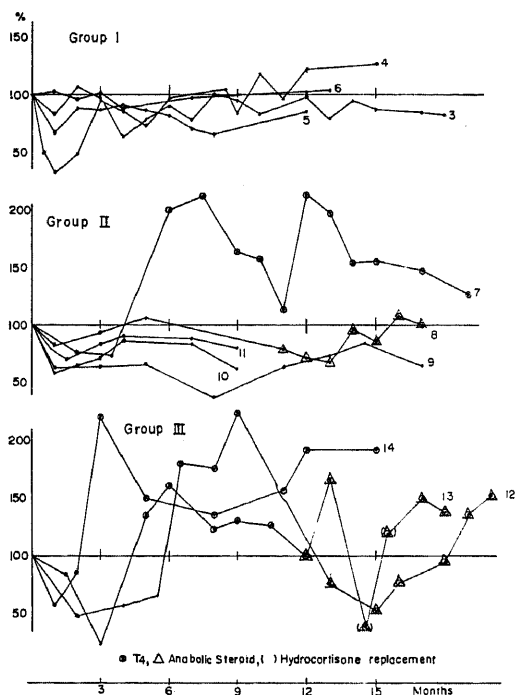


図 8 T₄: 経過中の変化図

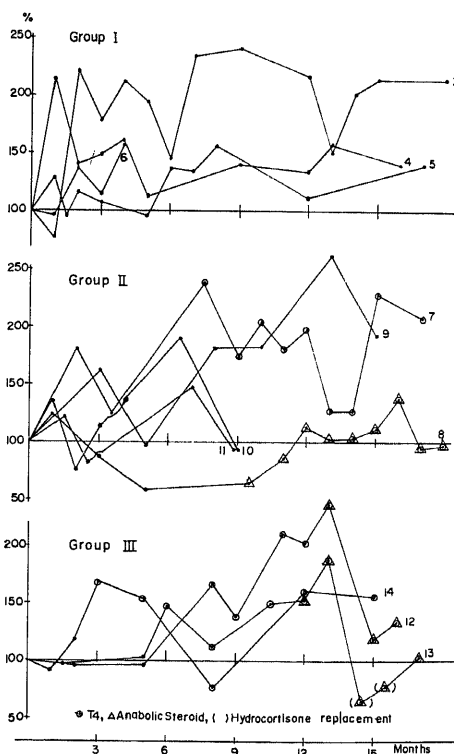
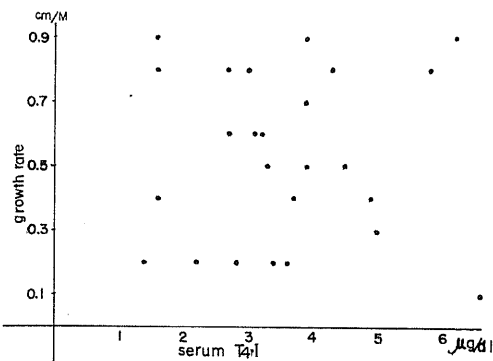
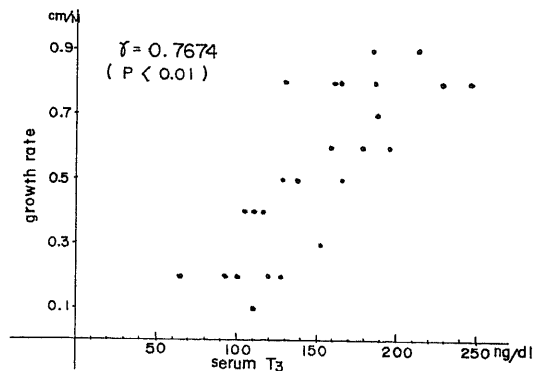


図 9 T₃: 経過中の変化

再び T_4 -I の低下を認め l - T_4 の増量が必要であった。症例 13 の極端に低い値は Hydrocortisone を併用した際の値である。全体平均値としての数値は表 8 にあげてある。 T_4 -I では治療前及び HGH 投与 1～3 ヶ月では I と III, II と III 群間に有意差がみられる。又 III 群では治療前と投与後 1～3 ヶ月では T_4 -I の有意の低下がみられる。

T_3 の動きは図 9 でみると、 T_4 -I は各群とも HGH 投与後低下するのに対し、I, II 群では 2 例を除き全例で上昇している。これを群別にみると I 群では 2 例に HGH 投与 1 ヶ月で低下がみられるがすぐに上昇し、全例前値より高い値を維持しており、身長増加も良好である。II 群ではやはり HGH 投与 1～2 ヶ月では全例で T_3 上昇し、症例 9, 10 を除く 3 例では身長伸びも良好である。しかし I 群と違って 3～6 ヶ月で再び T_3 が減少傾向にあり、 l - T_4 、蛋白同化ホルモン、HGH の増量等により再び上昇している。III 群で

は I, II 群と異なり HGH 投与後 T_3 はほとんど上昇がみられず、3～5 ヶ月でも l - T_4 を補充しない 2 例はそのまま低値で、5 ヶ月以後 T_4 を補充すると上昇がみられる。更に症例 12, 13 では蛋白同化ホルモンを加えると T_4 は低下するが T_3 は一層上昇し、それとともに身長伸びの改善もみられた。各群の全体平均値としての推移は表 8 に示されるが、I 群で HGH 投与後 1～3 ヶ月では前値に比べ有意の上昇がみられ、又 HGH 1～3 ヶ月では I, III 群間に有意差がみられた。これら T_4 -I, T_3 の動きから T_4 -I, T_3 と身長伸びの関係を図 10, 11 にあらわした。各個人の身長増加曲線から身長伸びの不良な点と良好な点の二点を取り、それぞれの時点での T_4 -I, T_3 値と身長伸びを図示した。身長増加率と T_4 -I の相関関係は得られなかったが、 T_3 とは $r = 0.7674$ と有意 ($P < 0.01$) の相関が得られた。

図10 身長伸びと T_4 -I図11 身長伸びと T_3 表 8 T_4 -I, T_3 : 経過における平均値

	群	治療前	治療後 1～3 カ月	3～6 カ月	6～12 カ月
T_4 -I	I	4.6±0.8 (4)	3.6±1.2(16)	3.8±0.8(13)	3.9±0.6(16)
	II	5.0±1.1 (5)	3.9±1.2(12)	4.9±1.5 (3)	3.8±0.8 (9)
	III	2.5±0.4 (3)*	1.6±0.8 (8)*	4.4±1.0 (5) Δ	3.6±0.7(10)Δ
T_3	I	123±32 (4)	185±33 (15)*	165±37 (10)	176±28 (10)
	II	130±35 (5)	154±39 (10)	104±9 (2)	174±49 (10)
	III	101±3 (3)	115±21 (6)	157±38 (4)Δ	146±36 (9)Δ

T_4 : * I と III, II と III 群 $p < 0.01$ Δ T_4 replacement
 III 群 治療前と 1～3M $p < 0.05$ () 検体数
 T_4 : * I と III 群 $p < 0.01$
 F 群 治療前と 1～3M $p < 0.01$

小 括

1) HGH 投与により I 群(視床下部-下垂体-甲状腺系正常群)では、投与開始 1~3 ヶ月では T_4 低下、 T_3 の有意の上昇あり、身長増加も良好である。III 群(視床下部-下垂体-甲状腺系に明らかな障害が認められる群)では、 T_4 の有意の低下がみられるが T_3 の上昇みられず、身長伸びも不良である。II 群(視床下部-下垂体-甲状腺系に軽度の障害が予想される群)では、 T_4 -I 低下し、 T_3 は初期には上昇するものの 3~6 ヶ月にかけて再び減少傾向あり、身長増加は初期には良好なもの、不良のものと一定していなかった。

2) 身長伸び率と血中 T_4 -I 濃度は相関しなかったが、 T_3 濃度とは正の相関関係がみられた。

3) HGH 投与による血中 T_4 -I、 T_3 の変化は初期に著しく、6 ヶ月以後では外因性の他の因子が加わらないかぎり、 T_4 -I、 T_3 には著変はみられなかった。

4) 2 症例ではあるが、蛋白同化ホルモン投与でも HGH 投与時と同様の T_4 -I、 T_3 の変化がみられた。

考 案

I. HGH 単独投与の効果と甲状腺ホルモン又は蛋白同化ホルモン併用効果

HGH による下垂体性小人症の治療は 1958 年 Raben によりはじめて報告され³⁾、以後多くの治療成績が報告され^{4)~12)}、いずれもその有効性を示している。しかし HGH 単独使用効果と他剤併用効果にわけての記載は少なく⁵⁾⁷⁾¹²⁾、又併用の基準も明らかでない。他剤としては甲状腺ホルモン、蛋白同化ホルモンが頻用されるが、両者とも骨成熟作用があるので最終身長を考えた場合、その使用はなるべく限定されなければならない。甲状腺ホルモンと HGH の成長に対する相互作用に関しては多くの動物実験もあり¹³⁾、ラットでは甲状腺を摘除すると下垂体の好酸性細胞が減少し、GH 含量も減少するといわれる¹⁴⁾。又甲状腺機能低下症ではインスリンに対する GH 分泌の抑制がみられる^{15)~20)}。更に GH の MCR (Metabolic Clearance Rate) の減少、PR (Production Rate) の減少がみられるともいわれる²¹⁾。しかし甲状腺機能低下症に HGH を投与しても成長障害の改善がみられない²²⁾点から、甲状腺機能低下にみられる成長障害は GH の抑制のみによって生じるのではなく、甲状腺ホルモンそれ自体の作用もからんでいるといえる。逆に下垂体摘除動物では T_4 の投与ではわずかに効果はみられるが、GH と T_4 の併用でのみ正常に近い成長がみられることや²³⁾²⁴⁾、下垂体性小人症に T_4 を投与しても効果がない²⁵⁾ことも報告されている。著者の成績でも最初

から T_4 が低値であった症例(特に T_3 も低値をとる場合)、治療前 T_4 が正常でも TSH が過大反応を示した症例の一部には T_4 補充が必要であった。又これらの症例では、 T_4 のみの投与では HGH 単独投与時と同じ程度或いはそれ以下の成長効果しか得られず、小児の成長に関しても両ホルモンが必要であった。蛋白同化ホルモンに関しては、MacGillivray²⁶⁾ らは思春期前から併用して HGH 単独よりも効果的であったとしているが、強い骨成熟作用のため思春期前の使用は不適当との見方が強い²⁷⁾²⁸⁾。著者も LH が低反応だった 4 例中骨年齢が 11 才 13 才の 2 例に併用し有効であった。しかし諏訪らは HGH 使用で身長増加率の低下してきた例や、始めから効果の少ない例、少量投与例には微量の蛋白同化ホルモンの併用で、骨成熟が身長増加以上に促進されないで効果のある例もあるとしている²⁹⁾。我々も最近になり、身長増加の悪くなってきた例、最初から伸びの悪い症例に蛋白同化ホルモン、 T_4 を併用し効果が得られていることや、先に述べたように蛋白同化ホルモンを使用した際に、明らかな T_4 低下、 T_3 上昇と、HGH 投与時と同様の甲状腺ホルモンの変動を伴って身長伸びの改善が得られたことを考えると、諏訪らもいっているように³⁰⁾に思春期前といえども蛋白同化ホルモンも少なからず必要なのではないかと思われた。蛋白同化ホルモン、GH、 T_4 3 者の相互作用、GH との作用機点の違いについては今後の検索が必要と思われた。コルチゾールに関しては、Somatomedin の産生を抑制³¹⁾、末梢組織での GH 作用を抑制するとかいわれ³²⁾³³⁾、Soyka の報告³⁴⁾にもみられるように著者の成績でも併用時には身長伸びが抑制された。

II. 下垂体性ホルモンの動向について

下垂体性小人症に合併する前葉ホルモン欠損に関し、従来は臨床症状、末梢ホルモン測定によって間接的に GH 単独欠損、複合分泌障害に大別されていた。著者の成績では、PRL の異常反応を示した例が多かったこと、下垂体性小人症では骨年齢のおくれを伴うので LH を骨年齢相当と比較すると³⁵⁾³⁶⁾、LH の障害頻度は非常に少なかった点で従来の報告と差がみられた。HGH の各ホルモン分泌に及ぼす影響では、TSH を除いてはあまり報告がみられず、LH ではわずかに Kelch らが全く影響がみられなかったとしており、著者の成績でも LH の基礎値、最大反応値には HGH 治療前後において有意の差はみられなかった。コルチゾールの分泌に関しては Guyda³⁷⁾ らが経過中血中コルチゾールの低下を認め、ACTH の分泌不全が生じた例もあると報告している。著者の成績では経

過中低反応になった症例が1例だけみられたが、その他の症例及び全体としての反応性には HGH 治療前後で変化はみられず、コルチゾール欠損症状が増強されることもなかった。PRL の分泌に関しては、治療前本症では、異常がみられなかったとする報告もあるが³⁸⁾³⁹⁾、著者の成績では最も異常反応を示す頻度が高かった。小川ら⁴⁰⁾は視床下部-下垂体系障害では、TSH と PRL の反応は全く一致しており、障害部位診断に有用であるとしている。著者の成績では TSH 過大反応を示す症例の中に、PRL は低反応を示す症例がみられ、低反応の症例は他の症例に比べその障害部位が広範囲であることが予想され、PRL 測定の意義がうかがえた。HGH の PRL 分泌に及ぼす影響についてもほとんど報告がなく、著者の成績では、2, 3 の例で反応性に変化のみられる症例もあったが、過大反応群、正常反応群、低反応群では HGH 投与前後でいずれも有意差がみられなかった。

Ⅲ. 視床下部-下垂体-甲状腺系への影響

HGH 投与により LH, コルチゾール, PRL はその反応にほとんど影響がみられなかったが、最も著明な変化は視床下部-下垂体-甲状腺系への影響であった。従来本症に甲状腺機能低下を伴うことはよく知られており、又この原因としては、TSH の測定により TSH の欠損よりは TRH 欠損による視床下部性甲状腺機能低下症が大部分である事も既に衆知である。著者の症例でも血中 T_4 が低下していた症例はすべて TSH 過大遅延反応で、TSH 低反応例はみられなかった。HGH 投与前後の TSH, T_4 , T_3 の動きは先にも述べたように治療効果と密接な関係があった。 T_4 は HGH 投与 1~3 ヶ月では治療前のホルモン状態に関係なく、全例で低下し、一方 T_3 は I, II 群と III 群で差があり、I, II 群では上昇し、III 群では不変であった。HGH 治療経過中に T_4 低下し甲状腺機能低下をきたすことは Lippe⁴¹⁾、Root ら⁴²⁾も述べているが、著者の成績では T_4 が正常値以下にまで低下した症例も含め、全例で前値よりも低下していた点が注目される。この T_4 低下機点としては ^{131}I -uptake の抑制、TSH 分泌抑制、Somatostatin 分泌亢進、 T_4 から T_3 への転換の促進等があげられている。Porter⁴³⁾らは HGH 短期 (6~10 日間) 使用では TSH の反応は抑制されたが、 T_4 , T_3 , 遊離 T_4 には変化がみられなかったとしており、Root⁴⁴⁾らも連日 9 日間使用にて TSH の反応が低下し、中止後 14 日間で反応の回復がみられたとしている。Lippe⁴¹⁾らは HGH 治療開始により治療前 euthyroid だった症例が徐々に T_4 低下し、 ^{131}I -uptake の低下もみられて機能低下の状態になり、この

ような症例では身長伸びも悪く、 T_3 を補充して伸びの改善がみられたとしている。そして又 HGH の治療を中止すると再び euthyroid の状態に戻ったとしている。この際の T_4 低下の原因としては、TRH に対して TSH の反応が抑制されていたことから、HGH が TSH の反応を抑制するのであろうとしている。又そのメカニズムについては HGH に T_4 様の作用があって、feedback で TSH を抑制する可能性と、Somatostatin を正常人に投与した場合 GH を抑制するだけでなく、TSH の反応も抑制することが知られているので⁴⁵⁾⁴⁶⁾、HGH 投与により 1 過性に GH 値が高くなると Somatostatin の分泌が生じ、TSH を抑制する可能性もあるとしている。著者の成績では III 群で治療前過大遅延反応を示した 3 例に治療後 1 ヶ月、5 ヶ月に TSH の反応をみたが、いずれも過大遅延反応のままであった。 T_4 正常群で HGH 投与後 T_4 が正常値以下にまで低下した 5 例でも TSH の反応は抑制されてはいない。視床下部性甲状腺機能低下症では TSH 分泌閾値が原発性の低下症より低いとみられ⁴⁷⁾、Lippe らの症例における TSH の抑制は、以前に併用した T_3 の影響によるのではないかと思われた。

又 T_3 の動きについては、Porter⁴³⁾、井村⁴⁸⁾らは T_3 に変化はみられなかったとしているが、著者の成績では T_4 と逆に I, II 群では HGH 投与後 1~3 ヶ月では上昇がみられた。

以上 HGH 投与により TSH 反応の抑制がみられず、 T_4 低下、 T_3 上昇から T_4 低下の原因は HGH が T_4 の末梢代謝に関与し、 T_4 から T_3 への転換を促進することが示唆された。当教室の中島⁴⁹⁾らが T_4 の末梢代謝活性を知る一方法として、末梢リンパ球を用いての脱ヨード化活性測定でもそれを支持する結果が得られている。そして視床下部-下垂体-甲状腺系が正常な症例では、HGH 投与により T_4 から T_3 への転換が促進されて、1 過性に T_4 低下がみられるものの、視床下部-下垂体レベルで調節されて (TSH 正常反応群での 1~3 ヶ月後の Δ TSH 増大はそれを反映しているかも知れない) T_4 低下の状態は長くは続かず、3~5 ヶ月でもとの値に戻る。しかし視床下部-下垂体-甲状腺系に障害があって、最初から T_4 が低値をとっているような症例では、 T_4 から T_3 へ転換されてもそれに伴った視床下部-下垂体レベルでの調節がなされないために、 T_4 も T_3 も低値で身長伸びが悪いことが予想された。又 T_4 正常でも TSH が過大反応や低反応に近い反応を示す症例では、やはり視床下部-下垂体での調節が正常程には順調でなく、身長伸びが悪いが、初期にはよくても次第に悪くなることが予想された。

従って成長に関して HGH の効果が充分に発揮されるためには、視床下部-下垂体-甲状腺系が正常であることが必要であり、そしてその相互作用のメカニズムとしては、GH が T_4 の末梢代謝に関与し、 T_4 から T_3 への転換を促進するであろうことが結論づけられた。又今回 2 症例に蛋白同化ホルモンを併用したが、その際にも HGH 使用時と同じような甲状腺ホルモンの動きに伴って身長伸びがみられたことは、蛋白同化ホルモンにも HGH と似た末梢での代謝促進作用のあることがうかがえたが今後の検索が必要と思われた。

結 論

1) HGH の治療効果は、 T_4 、TSH とともに正常の I 群では、HGH のみで平均 $0.67 \pm 0.16\text{cm/M}$ 、 T_4 正常、TSH 異常の II 群では $0.60 \pm 0.24\text{cm/M}$ 、 T_4 低値、TSH 異常の III 群では $0.36 \pm 0.3\text{cm/M}$ であり、III 群で伸びが不良で T_4 の併用が必要であった。又 II 群では初期に伸びがよくても 6 ヶ月以後の伸びの低下がみられた。

2) 骨年齢が思春期に達してなお LH が低反応である症例では、 T_4 の他に蛋白同化ホルモンの併用が必要であり、思春期の growth spurt には蛋白同化ホルモン又は男性ホルモンが必要であることがうかがえた。

3) TSH 及びコルチゾール、LH、PRL の分泌は HGH 投与により変化はみられなかった。特に TSH は HGH 投与後も抑制されてはいず、TSH 正常群ではかえって投与後 1～3 ヶ月では増大傾向がみられた。

4) HGH 投与時の甲状腺ホルモンの変動では、 T_4 -I は I、II、III 群とも投与後 1～3 ヶ月はそれぞれ治療前の値の 70%、69%、63% に減少した。これに対し T_3 は I、II 群と III 群で差があり、I、II 群で 182%、175% に上昇し、III 群ではほとんど変化がみられなかった。

5) HGH 投与により身長伸び率と血中 T_3 濃度の間に正の相関関係がみられたが、 T_4 濃度とは相関がみられなかった。

6) 以上のことから成長に関し、GH と甲状腺ホルモンとは密接な相互作用があり、GH は T_4 の末梢代謝に関与し、 T_4 から T_3 への転換を促進し成長を促すが、そのためには視床下部-下垂体-甲状腺系が正常である必要が示唆された。

7) 蛋白同化ホルモンを投与した際にも、HGH 投与時と同じく、 T_4 低下、 T_3 の上昇がみられ、それに伴って身長伸びがみられたことは、蛋白同化ホルモ

ンにも HGH と同様の末梢での代謝促進作用のあることがうかがえたが、GH、 T_4 との相互作用、GH との作用機点の違い等については今後の検索が必要と思われた。

稿を終えるに臨み、長らく御指導、御鞭達いただきました前中島博徳教授に心からの謝意を表します。又御校閲いただいた谷口昂助教授をはじめ、貴重な御教示、御助言を賜った佐藤保講師そして御協力いただいた小児科内分泌グループの諸先生、および茶谷嬢に深く感謝いたします。

本論文の要旨は第 79 回 (1976 年) 日本小児科学会総会、第 179 回日本小児科学会北陸地方会に於いて発表した。

文 献

- 1) Greulich, W. W. & Pyle, S. I. : Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist, 2nd ed., Stanford, California, Stanford University Press, 1959.
- 2) Okada, Y., Takahashi, T. & Kumahara, Y. : Endocrinol. Jpn., 24, 589 (1977).
- 3) Raben, M. S. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 18, 901 (1958).
- 4) Tanner, J. M. & Whitehouse, R. H. : Brit. Med. J., 8, 69 (1967).
- 5) Henneman, P. H. : J. Amer. Med. Ass., 205, 828 (1968).
- 6) Tanner, J. M., Whitehouse, R. H., Hughes, P. C. R. & Vince, F. P. : Arch. Dis. Child., 46, 745 (1971).
- 7) Acete, T., Frasier, S. D., Hayles, A. B., Meyer-Bahlburg, H. F. L., Parker, M. L., Munschauer, R. & Giovanni di chiro. : J. clin. Endocrinol. Metab., 35, 483 (1972).
- 8) Fernandez, A., Zachmann, M., Prader, A. & Illig, R. : Helv. Paediat. Acta, 6, 566 (1970).
- 9) 日比逸郎・田苗綾子・大関武彦 : ホと臨床, 22, 627 (1974).
- 10) 鎮目和夫・出村黎子・市川和子・高野加寿恵・小田切恵美・前田忠雄・須田俊宏・出村 博 : ホと臨床, 22, 613 (1974).
- 11) 岡田義昭・渡辺一雄・引田 亨・熊原雄一 : ホと臨床, 22, 621 (1974).
- 12) 石原睦夫・和田勝祥・中谷 葆・山脇美登里・松本行雄・山下正樹・宮城 茂・渡辺 章・森尾真介・石飛和幸・原田義道 : ホと臨床, 25, 761 (1977).
- 13) Bray, J. A. & Jacobs, H. S. : Handbook of Physiology, section 7, Endocrinology, Vol. 3,

- Thyroid, (ed. Greer, M. A. & Solomon, D. H.), p. 420, Baltimore, Maryland, American Physiological Society, by the Williams & Wilkins Comp., 1974.
- 14) Contopoulos, A. N., Simpson, M. E. & Koneff, A. A. : *Endocrinology*, 63, 642 (1958).
- 15) Iwatsubo, H., Omori, K., Okada, Y., Fukuchi, M., Miyai, Y., Abe, H. & Kumahara, Y. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 27, 1751 (1967).
- 16) Brauman, H. & Corvilain, J. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 28, 301 (1968).
- 17) Macgillivray, M. H., Aceto, T. & Frohman, L. A. : *Amer. J. Dis. Child.*, 115, 273 (1968).
- 18) Fink, C. W. : *Pediatrics*, 40 (1967).
- 19) Katz, H. P., Youlton, R., Kaplan, S. L. & Grumbach, M. M. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 29, 346 (1969).
- 20) Brauman, H., Smetz, P. & Corvilain, J. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36, 1162 (1973).
- 21) MacGillivray, M. H., Frohman, L. A. & Doe, J. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 30, 632 (1970).
- 22) Raiti, S. & Blizzard, R. M. : *Advances in Pediat.*, 17, 99 (1970).
- 23) Eartly, H. & Leblond, C. P. : *Endocrinology*, 54, 249 (1954).
- 24) Asling, C. W., Simpson, M. E., Li, C. H. & Evans, H. M. : *Anat. Rec.*, 119, 101 (1954).
- 25) Martin, M. M. & Wilkins, L. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 18, 679 (1958).
- 26) Macgillivray, M. M., Kolotkin, M. & Munschauer, R. W. : *Pediat. Res.*, 8, 103 (1974).
- 27) Green, A. A., Zachmann, M. & Prader, A. : *J. Pediat.*, 89, 992 (1976).
- 28) Tanner, J. M. & Whitehouse, R. H. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41, 788 (1975).
- 29) 諏訪瑛三・前坂機江・田中敏章 : 厚生省特定疾患視床下部下垂体機能障害調査研究班昭和51年度研究報告書, p.127, 1977.
- 30) 諏訪瑛三 : 小児の成長障害, p.98, 大阪, 永井書店, 1976.
- 31) Elders, M. J., Wingfield, B. S., McNatt, M. L., Clarke, J. S. & Hughes, E. R. : *Amer. J. Dis. Child.*, 129, 1393 (1975).
- 32) Root, A. W., Bongiovanni, A. M. & Eberlein, W. R. : *J. Pediat.*, 75, 826 (1969).
- 33) Morris, H. G., Jorgensen, J. R., Elrick, H. & Goldsmith, R. E. : *J. Clin. Inves.*, 47, 436 (1968).
- 34) Soyka, L. F. & Crawford, J. D. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 25, 469 (1965).
- 35) Chaussain, J. L., Garnier, P. E., Binet, E., Vassal, J., Scholler, R. & Job, J. C. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38, 58 (1974).
- 36) Kelch, R. P., Markovs, M. & Huss, J. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 42, 1104 (1976).
- 37) Guyda, H., Friesen, H., Bailey, J. D., Leboeuf, G. & Beck, J. C. : *C. M. A. J.*, 112, 1301 (1975).
- 38) 出村黎子・斎須静江・高野加寿江・重城敬子・小田桐恵美・前田忠雄・須田俊宏・出村 博・鎮目和夫 : ホと臨床, 22, 1167 (1974).
- 39) Kaplan, S. L., Grumbach, M. M., Friesen, H. G. & Costom, B. H. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 35, 825 (1972).
- 40) 小川紀雄・余財伸一・三好正規・高原二郎・大藤 真 : ホと臨床, 23, 1133 (1975).
- 41) Lippe, B. M., Van Herie, A. J., Lafranchi, S. H., Uller, R. P., Lavin, N. & Kaplan, S. A. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 40, 612 (1975).
- 42) Root, A. W., Bongiovanni, A. M. & Eberlein, W. R. : *J. Pediat.* 78, 737 (1971).
- 43) Porter, B. A., Refetoff, S., Rosenfield, R. L., DeGroot, L. J., Fang, V. S. & Stark, V. : *Pediatrics*, 51, 668 (1973).
- 44) Root, A. W., Synder, P. J., Rezvani, I., DiGeorge, A. M. & Utiger, R. D. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36, 103 (1973).
- 45) Siler, T. M., Yen, S. S. C., Vale, W. & Guillemin, R. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38, 742 (1974).
- 46) Sack, J. & DeLamater, P. : *Pediatrics*, 52, 625 (1973).
- 47) Sato, T., Ishiguro, K., Suzuki, Y., Taketani, T., Izumisawa, A., Masuyama, T., Nagaoki, T., Koizumi, S. & Nakajima, H. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 42, 385 (1976).
- 48) 井村裕夫・松倉 茂・加藤 護・宮本義勝 : 厚生省特定疾患視床下部下垂体機能障害調査研究班 昭和51年度研究報告書, p.202, 1977.
- 49) 中島博徳・佐藤 保・才田 耕基・竹谷徳雄・鈴木祐吉・高田伊久郎・石黒和正・佐野三枝子・増山毅 : 厚生省特定疾患視床下部下垂体機能障害調査研究班 昭和51年度研究報告書, p.153, 1977.

Abstract

For the purpose of elucidating interrelationship between growth hormone (GH) and thyroid hormone on physical growth of children, the effect of human growth hormone (HGH) administration on linear growth, thyroxine (T_4) metabolism, and the pituitary hormone reserve was studied in 15 patients with pituitary dwarfism, aged 2-19yrs. Based on the patient's serum T_4 -I concentrations and thyrotropin (TSH) responses to TSH releasing hormone (TRH) before treatment, they were divided into 3 groups : group I, 6 patients with normal serum T_4 -I and TSH response ; group II, 5 patients with normal serum T_4 -I but either exaggerated and delayed or blunted TSH response ; and group III, 4 patients with low T_4 -I and an exaggerated and delayed TSH response (hypothalamic hypothyroidism). All of them were treated with 0.20~0.76u/kg of HGH (Kabi) injected twice weekly, intramuscularly. In the course of the therapy, serial measurements of growth rate, serum T_4 -I, and triiodothyronine (T_3) concentrations were done at 2~4 week intervals. Pituitary reserve of TSH, corticotropin (ACTH), luteinizing hormone (LH), and prolactin (PRL) were estimated by simultaneous infusion of insulin (0.05u/kg), TRH (10 μ g/kg) and LH-releasing hormone (LH-RH) (3 μ g/kg) at 1~3 months intervals and serum TSH, LH, cortisol and PRL concentrations were determined at 0, 30, 60 and 90 min. by radioimmunoassay.

Acceleration of growth by exogenous HGH was obtained both in patients of group I and II (0.67 ± 0.16 cm/M and 0.60 ± 0.24 cm/M, respectively), but in group II, the initial growth spurt was blunted in the second 6 month period. The patients of group III, however, showed no growth acceleration with the treatment (0.36 ± 0.30 cm/M). While L- T_4 replacement in addition to HGH, after 3-5 months of initiation of the therapy, definitely improved their growth rate. Furthermore, 2 adolescent patients in group III who received anabolic steroid combined with HGH and L- T_4 , showed further promotion of their growth rate. No substantial change in pituitary TSH, ACTH, LH, and PRL reserve was noted in the course of the treatment.

As for the influence of HGH on thyroid hormone metabolism, serum T_4 -I concentrations decreased below the initial level in all of these patients (group I, 70% ; group II, 69% ; group III, 63%) after 1-2 months of the therapy. By contrast, Serum T_3 levels increased above the initial value in the patients of group I and group II (182% and 175%), whereas these levels remained unchanged in the patients of group III. However, Concomitant L- T_4 and/or anabolic steroid administration also induced an elevation of serum T_3 levels in these patients, which appeared to be associated with acceleration in growth. A statistically significant correlation was noted between growth rate and serum T_3 concentrations, but not so with serum T_4 -I levels ($r = 0.7674$, $P < 0.01$).

These results indicate that the growth promoting effect of GH and thyroid hormones are closely interrelated and that the optimal effect of GH is only attained under the normally functioning hypothalamic-pituitary-thyroid axis.

The changes in serum thyroid hormone level observed during HGH therapy suggest that GH alters peripheral T_4 metabolism in which conversion of T_4 to T_3 may probably

be accelerated. The hypothalamic TRH release appears to play an important role in adaptation to this situation.
